

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N° 60

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

ou

Jean Henri BESSE

Né le 26 Novembre 1899, aux Sables d'Olonne (Vendée)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
CHIMIOTHÉRAPIE SULFAMIDÉE
EN MÉDECINE INFANTILE

Président : M. LEREBoullet Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, Éditeurs
23, Rue de l'École-de-Médecine 23,
1939

0a



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547523_0002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Jean Henri BESSE

Né le 26 Novembre 1899, aux Sables d'Olonne (Vendée)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE SULFAMIDÉE
EN MÉDECINE INFANTILE

Président : M. LEREBoullet Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, Éditeurs
23, Rue de l'École-de-Médecine 23,
1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Pharmacologie.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES ..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINFL		MOULONGUET ..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.) .		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIEDELIEVRE ..			
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
Professeur d'Hygiène et Clinique de la première enfance
Médecin de l'Hôpital des Enfants Assistés

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVREL
Professeur à l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Rennes
Médecin Chef du Service de Pédiatrie à l'Hôtel-Dieu

*Qui a bien voulu nous accueillir
dans son service et nous per-
mettre d'y poursuivre notre tra-
vail d'expérimentation clinique.*

En hommage de vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUIS
Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie
de Rennes

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE RENNES

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Contribution à l'Etude de la Chimio thérapie sulfamidée en médecine infantile

INTRODUCTION

L'historique de la thérapeutique sulfamidée est suffisamment connue à l'heure actuelle pour que nous y revenions.

Qu'il nous suffise de rappeler les premiers travaux de DOMAGK en 1935 qui décrivit un dérivé azoïque, la sulfamido chrysoidine, actif dans les infections streptococcique; ceux de l'école française, en particulier les recherches de J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET, effectuées à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de M. FOURNEAU. Ces auteurs obtinrent des produits actifs d'où la fonction azoïque et bannie et montrèrent que l'action du médicament est sous la dépendance du noyau para-amino phenyl sulfamide. Les études chimiques et biologiques ultérieures ont montré que l'on pouvait obtenir à partir de ce noyau des dérivés ayant une activité anti bactérienne très marquée. Alors que les premiers essais des médicaments sulfamidés n'étaient consacrés qu'à l'infection streptococcique, on a vu rapidement augmenter

leur champ d'action. C'est ainsi que l'on a trouvé que leur activité pouvait s'étendre à d'autres germes microbiens tels que : staphylocoque, pneumocoque, méningocoque, gonocoque.

Quant à la répartition des sulfamidés dans l'organisme après leur absorption, qu'ils sont présents dans tous les tissus sauf dans le tissu osseux et les graisses. La concentration dans le sang atteint son maximum dans les 3 ou 4 heures qui suivent leur ingestion, puis elle diminue progressivement jusqu'à la 24^e heure. La courbe de concentration dans le liquide céphalo-rachidien est parallèle à celle dans le sang; son taux est sensiblement les trois-quarts de celui de la concentration dans le sang. L'élimination se fait en presque totalité par les urines.

En médecine infantile, de nombreuses affections relèvent de leur action : pneumopathies, pneumonies franches, broncho-pneumonies, pleurésies purulentes, angines, otites, et mastoïdites, méningites, infections à colibacilles et à gonocoques.

Toutes les observations que nous rapportons concernent l'étude clinique que nous avons entreprise portant sur 5 corps chimiques dont trois sont des dérivés sulfamidés vrais, une sulfone et un corps organique non soufré, mais dérivant théoriquement de la nitro benzyl sulfamide.

NATURE CHIMIQUE DES CORPS ETUDIES

A) Benzyl Paraminobenzene Sulfamide (46 R. P. Septazine).

B) DI (Para — Acéthylaminophenyl) Sulfone (1399 F — Rodilone).

C) Paranitrobenzoate de cyclo Hexanol (1444 R. P.).

D) α (Paraminobenzene sulfamido) Pyridine (693 — Dagénan).

E) 2 Para — Aminobenzène sulfamido 4 méthyl — thiazol (146 R. P.).

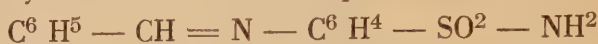
A) *Benzyl — Paraminobenzène sulfamide* (46 R. P. Septazine).

GOISSEDET, DESPOIS, GAILLOT et MAYER ont préparé deux séries de corps dérivés de la p. Amino Benzène sulfamide. Les premiers sont des dérivés azoïques résultant de la copulation de la para-amidobenzène sulfamide diazotée, avec le phénol, la résorcine, le phloroglucine, l'acide salicylique.

Les seconds résultent de l'action des aldéhydes sur l'aminobenzène sulfamide.

Si on condense une aldéhyde aromatique avec la para-

minobenzène sulfamide, on obtient dans le cas de la benzaldéhyde une base de Schriff particulière :



Ce sont des dérivés du benzilidène aniline



Ces auteurs ont montré que dans cette série un certain nombre de corps se révèlent comme très actifs sur la souris infectée par les streptocoques. Tels sont la benzylidène amino para sulfamide, la paraoxybenzylidène-amino — para-sulfamide, les dioxybenzylidène — amino — para — sulfamide, la 2 — 4 — 6 trioxy benzylidène — amino — para — sulfamide.

Si on hydrogénie la double liaison de la fonction benzylidénique on obtient des dérivés de la benzylaniline. Dans le cas de la benzylidène — aminobenzène — para sulfamide, on arrive à la benzyl aminobenzène — para — sulfamide.



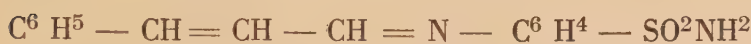
On aurait également ce corps en benzylant à l'aide du chlorure de benzyle l' amino benzène — para — sulfamide. Ce nouveau corps est la Septazine.

Il possède vis-à-vis de l'infection streptococcique une activité prononcée. Il est en outre dépourvu de toxicité.

La septazine étant une substance insoluble donc non injectable par voie parentérale, on a obtenu des produits solubles en mettant à profit la propriété que possèdent les

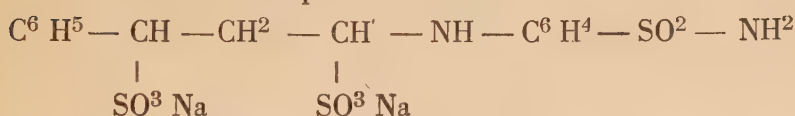
bases de Schiff de fixer sur leur double liaison une molécule de bisulfite de sodium.

Si on condense l'aldéhyde cinnamique avec la para-aminobenzène sulfamide la nouvelle base de SCHIFF obtenue :



peut fixer deux molécules de bisulfite de soude, l'une se fixe sur la double liaison de la base de Schiff, l'autre sur celle du reste cinnamique.

On obtient le corps :



c'est la para (8 phényl — propylamino) — benzène — sulfamide α γ disulfonate de sodium ou Soluseptazine, substance soluble dans l'eau possédant les propriétés antistreptococciques dûes à son radical para-aminobenzène sulfamide.

B) *Di (Para — acéthylaminophényl), sulfone*

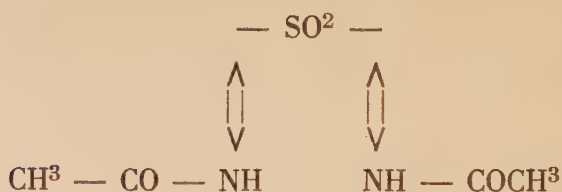
1.399 F Rodilone.

M. FOURNEAU, M. et Mme TREFOUEL, MM, NITTI et BOVET ont montré qu'en outre du paraminobenzène sulfamide il existe une série de dérivés organiques souffrés à propriétés anti bactériennes.

Partant du noyau simple phényl — sulfamide, ils ont étudié les diphényl sulfures, les diphényl disulfures, les diphényl sulfoxydes, les diphényl sulfones.

On se trouve donc devant une série de corps ne possédant plus le radical sulfamide $\text{SO}^2 - \text{NH}^2$.

En ce qui concerne la classe des diphenyl sulfones, les auteurs ont étudié leurs dérivés aminés et en particulier le para — diamino — diphenyl — sulfone (1358 F) qui est l'un des moins toxiques et le plus actif au point de vue anti streptococcique et anti pneumo coccique dans les essais effectués in vivo sur la souris. On a essayé de diminuer encore la toxicité de ces substances en bloquant les fonctions amines portées par les noyaux; dans ce but on les a acétylés. Dans le groupe primitif des diphenyl sulfones on a obtenu la paradiacétyl amino diphenyl sulfone (1399 F) :



Ce corps est le Rodilone.

Si d'une façon générale l'acétylation diminue la toxicité, elle diminue aussi l'efficacité thérapeutique. Il n'en est rien en ce qui concerne le 1339 F et il devient même le seul dérivé acétylé présentant une action importante sur l'infection pneumo coccique de la souris.

C) *Para — nitrobenzoate de cyclohexanol.*

R. L. MAYER étudiant la modification structurale des dérivés sulfamidés a activité anti streptococcique, par suite de leur oxydation probable dans la circulation sanguine et la formation de méthémoglobine résultant de l'oxydation du pigment sanguin, pense que ce n'est pas l'amine mais une autre substance venant de l'oxydation du groupement NH^2 qui serait le corps vraiment actif.

L'auteur examinant le cas de la para amino benzène sulfamide, suppose que très probablement son produit d'oxydation est la para hydroxyl amino — benzène sulfamide.



Mais, d'autre part, les dérivés nitrés R-N O^2 sont également capables d'oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine et peuvent être eux-mêmes réduits dans l'organisme en hydroxylamines.



D'où la conclusion que les dérivés aminés ainsi que les dérivés nitrés subissent tous les deux dans l'organisme des transformations, inverses aboutissant au même corps : une hydroxylamine.

MM. R. L. MAYER et OECHSLIN ayant admis que les amines introduites dans l'organisme et oxydées agissent directement sur les bactéries, ces auteurs ont essayé tant au point de vue de leur toxicité que de leur activité, une série de corps dérivés de l'oxydation du groupement NH_2 .

Entre autre, ils ont montré que dans l'infection expérimentale de la souris, la p. nitrobenzène sulfamide est beaucoup plus active à doses égales, sur le streptocoque in vivo, que la para amino benzène sulfamide.

De même en ce qui concerne le dérivé benzylé, l'activité du para nitrobenzylaminobenzène sulfamide, s'est montré bien supérieure à celle de la benzyl — amino — benzène sulfamide, corps non nitré. Pour ce qui est de ce même dérivé benzylé, les auteurs formulent l'hypothèse que le corps nitré (para nitro benzyl amino benzène sulfamide) devait agir dans l'organisme, après clivage de sa molécule en libérant d'une part la para amino benzène sulfamide, et de l'autre un deuxième corps qui devrait être l'acide para nitro benzoïque ou un composé voisin.

R. L. MAYER et C. H. OECHSLIN ont été ainsi amenés à étudier l'activité anti bactérienne de l'acide para nitro benzoïque et de ses dérivés et ils ont constaté que cet acide ainsi que beaucoup de ses esters sont actifs in vivo sur le streptocoque et sur le pneumocoque. En particulier ils ont étudié :

L'action de l'acide para nitro benzoïque sur la septicémie strepto-coccique.

L'action du para nitro benzoate de Gaïacol sur la septicémie pneumo coccique.

L'action du para nitro benzoate de cyclohexanol sur la pneumonie primaire de la souris. Ils ont montré l'acti-

tivité bactérienne surtout anti pneumo coccique de ces corps quoiqu'elle soit inférieure à celle du dérivé pyridinique de l' amino benzène sulfamide.

Leur toxicité est faible : la dose toxique de l'acide libre pour la souris est environ 1 gramme à 1 gramme 25 par kilo par voie buccale. Les esters sont encore moins toxiques surtout en injections en solution ou en suspension huileuse.

Pour nos essais nous avons employé une suspension huileuse de para nitro benzoate de cyclohexanol à 25 %.

D) α (*P. Amino-benzène-sulfamido*), pyridine 693
Dagénan.

Ce corps préparé par EVINS et PHILIPPS diffère du noyau primitif simple paramino benzène — sulfamide, par la présence dans son schéma du noyau pyridique.



C'est une amide résultant de la combinaison de l'acide para — amino — benzène — sulfonique et de l'aminopyridine. L'étude expérimentale de ce produit a été faite par WHITBY, FLEMING et WIEN.

C'est un anti-bactérien polyvalent. Il est notamment actif contre le streptocoque, le méningocoque, le colibacille, il a des qualités antistaphylococciques et agit sur le pneumocoque et le gonocoque. FLEMING a montré son pouvoir bactériostatique et LEVADITI, WAISMANN et KRASNOF ont exposé son action dans l'infection pneumococ-

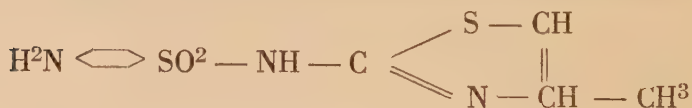
cique expérimentale, il empêche les diplocoques de s'encapsuler et arrêtent leur pullulation.

Sa toxicité est extrêmement faible. On peut en donner 200 milligrammes par 20 g. chez la souris, 3 g. par kilo chez le lapin, des doses supérieures à 1 g. répétées pendant 7 jours chez le chien et le chat. Grâce à sa fonction aminée libre, on peut recourir à sa diazotation pour le rechercher dans l'urine, le sang et le liquide céphalo-rachidien.

E) 2 *Para* —amino — benzène — sulfamido, 2 méthyl, 4 thiazol — 146 R. P.

Ce corps a été préparé par VIAUD et étudié expérimentalement par R. L. MAYER.

Il résulte de la substitution à 1 hydrogène de la fonction sulfamidée $\text{SO}_2 - \text{NH}_2$, du reste méthyl thiazol.



RESULTATS CLINIQUES

TRAITEMENT de syndromes secondaires post-scarlatineux.

TRAISAC, CANTORNÉ, BOISSERIE-LACROIX emploient systématiquement les dérivés sulfamidés dans la scarlatine.

JUNCA mentionne le cas d'une para sinusite post-scarlatineuse guérie par le 1162 F.

Nous avons observé les cas suivants traités par la Septasine et la soluseptasine.

I. — Enfant de 10 ans malade, depuis 6 jours. La fièvre oscille entre 39° et 39°5. Traces d'éruption scarlatiniforme. Gorge très rouge, langue dépouillée, abatement et anoxerie absolue.

L'enfant est traité par la septazine à raison de deux grammes par jour, instillations nasales et badigeonnages de la gorge de soluseptazine. Au cinquième jour du traitement, la température est à 37°5, l'état général est très amélioré.

II. — C... 2 ans, a eu la scarlatine. Evolution normale de sa maladie. Cependant il reste porteur de gros ganglions sous-maxillaires. 15 jours après le début de sa maladie, on remarque de brusques poussées de température qui s'élèvent vers 39° et 39°7. Aspect normal de l'enfant. Rien à l'examen. Ces poussées de fièvre cèdent très vite après instillations nasales de soluseptazine.

III. — 3 autres petits malades présentant les mêmes symptômes ont été traités de la même façon et on a obtenu le même résultat.

TRAITEMENT D'UNE ROUGEOLE COMPLIQUANT UNE ANGINE DIPHTÉRIQUE SEPTAZINE.

Fillette de 7 ans entrée pour angine diphtérique, elle a reçu du sérum anti-diphtérique. Fièvre à $38^{\circ}2$ continuant à s'élever dans les jours qui suivent pour atteindre $40^{\circ}6$ au quatrième jour. A ce moment on note, au soir, une petite réaction sérique. Mais le lendemain, l'enfant est couverte de macules rouges siégeant derrière les oreilles, sur le front, la face, le thorax et le ventre. Ces macules de formes irrégulières sont séparées par des espaces de peau saine et présentant le caractère de l'exanthème rougeoleux. On fait prendre à l'enfant 1 gramme de benzyl sulfamide par jour. En 48 heures la température tombe à 38° puis s'établira autour de 37° au quatrième jour du traitement.

TRAITEMENT DES PNEUMOPATHIES

En étudiant les infections pulmonaires de l'enfance dans lesquelles le pneumocoque joue un rôle prépondérant, nous mettrons à part la pneumonie franche, maladie à type bien défini dont les lésions anatomo-pathologiques sont bien déterminées. Nous classerons parmi les pneumopathies, des affections pulmonaires à caractère variable, mais où l'on rencontre toujours un ou plusieurs foyers de condensation du parenchyme du poumon, mais où l'on ne remarque ni la stabilité typique de la fièvre ni la forme cyclique observée dans la pneumonie.

On connaît les échecs de la sérothérapie anti-pneu-

mococcique. Avant l'apparition des dérivés organiques du soufre, l'optoquine très efficace in vitro sur le pneumocoque s'était révélée inactive en pratique.

Nous rapportons les observations de 13 malades dont dix d'entre eux ont bénéficié largement de la thérapeutique chimique. Nous noterons que chez un enfant de 3 ans traité par le diacétyl sulfone, la médication n'a pu empêcher l'évolution d'une infection diphtérique secondaire.

A. — *Traitement des pneumopathies par le 1399 F.*

I. — G... M... 5 ans, malade depuis 4 jours, fièvre oscillant entre 39 et 40°. Gros souffle du sommet gauche. On fait ingérer 1 gramme de Rodilone par jour. 48 heures après le premier examen, on trouve une matité de la base gauche; la ponction exploratrice ramène un liquide citrin clair, amicrobien, on décèle seulement quelques leucocytes polynucléaires. Les signes s'amendent très vite. Régression du liquide. Chute de la température en lysis en huit jours.

2. — E... S... 7 ans, pneumopathie post-rougeolique, nombreux râles bulleux dans l'étendue des deux champs pulmonaires. Fièvre à oscillation entre 38°9 et 40°3. Prostration. Guérison en 6 jours. Dose : 1 gr. par jour.

3. — Enfant de 7 ans. Température à 40° souffle du sommet gauche. On fait prendre 2 grammes de 1.399 F. Le souffle disparaît en 48 heures mais on assiste durant trois jours à de grandes variations thermiques entre 37°2 et 40°4. A la fin du troisième jour la température s'installe définitivement autour de 37°.

4. — Dans le cas de M... H... 3 ans, entré avec un foyer soufflant de l'aisselle gauche accompagné de petits râles

fins disséminés en arrière dans toute l'étendue de la zone sus-épineuse et en avant dans la région sus-claviculaire gauche, la thérapeutique à l'aide de la diacétylsulfone à raison de 1 gramme par jour durant 10 jours n'a pas empêché l'apparition au douzième jour d'un croup dyphthérique d'emblée entraînant rapidement la mort. Réapparition de gros signes pulmonaires 48 heures avant le décès. Cuti positive.

B. — *Traitement des pneumopathies par le 693 R. P.*

1. — M... T... 2 ans. Petits râles du sommet droit et coryza purulent à pneumocoque. Fièvre oscillant entre 37° et 39°. On fait prendre pendant trois jours 1 gr. 50 de sulfamido pyridine puis 1 gr. les 2 jours suivants. Disparition progressive des signes pulmonaires et de l'écoulement nasal. Guérison au sixième jour.

2. — J... J... 2 ans. Complications pulmonaires apparaissant 12 jours après le début d'une angine à pneumocoque. Au sommet droit souffle expiratoire et nombreux râles fins dans tout ce champ pulmonaire. On fait des injections journalières de Dagénan sodé à raison de 4 cc. 5 par jour d'une solution à 33 % de concentration, soit environ 1 gr. 5 de produit actif. Très larges oscillations de la fièvre entre 37°2 et 40°4 durant 4 jours. Retour à la normale au septième jour du traitement.

3. — P... 13 mois. Isolé pour rougeole et coqueluche depuis 15 jours. Fièvre au-dessus de 40. Râle sibilants et crépitants dans les deux champs pulmonaires. 15 quintes par jour. Dyspnée marquée. On injecte par jour 3 cc. de solu Dagénan soit 1 gr. de produit actif. Au 3^e jour la température est descendue à 37°8. La dose injectable est ramenée à 1 cc. 5. Au 4^e jour du traitement, la courbe thermique s'installe définitivement autour de 37°. Le traitement n'a pas paru avoir d'influence sur les quintes dont le nombre n'a pas diminué.

C. — *Traitement des pneumopathies par le 146 R. P.*

1. — A... P... 26 mois. Petit foyer de râles humides à la base gauche. Souffle expiratoires dans l'aisselle gauche. Fièvre à 39°, qui s'abaisse à 37°4 au troisième jour du traitement à raison de 2 gr. 50 par jour. La posologie est ramenée à 1 gramme. Disparition des signes cliniques au cinquième jour.

2. — Ac... 20 mois. Râles fins aux deux bases. Prostration et toux fréquente. Résorption des lésions au quatrième jour de traitement. Dose de 1 gramme par jour.

2. — V... A... 6 ans. Toux, agitation, dysmée. Zone sus-scapulaire droite submate avec gros foyers de râles bulleux, léger souffle et sibilants. Température 39°2. Cuti positive. Guérison au cinquième jour de traitement. Posologie 3 grammes durant 4 jours puis 2 grammes au cinquième jour.

4. — O... B... 12 ans. Malade depuis un mois. Submatité des deux bases. Foyer de râles bulleux à la base droite souffle expiratoire au sommet droit. Foyer de râles humides à la base gauche. Température 39°2. On administre 3 grammes par jour de 146 R. P. La fièvre décroît légèrement chaque jour. Au quatrième jour, résorption du foyer de la base gauche. Au sixième jour, retour de la température à la normale; il persiste quelques râles localisés à la base droite.

5. — A... C... 5 ans. Un petit foyer de la base droite s'est vite résorbé en quatre jour. Mais l'administration de 8 grammes de 146 R. P. à raison de 2 grammes par jour n'a pas empêché, après 6 jours apyrétiques, le réveil et l'extension de ce foyer qui s'est définitivement éteint au bout de 5 jours de traitement complémentaire. Même posologie.

6. — Y... B... 2ans. Température oscillante entre 39° et 40°. Quelques râles fins à la base gauche. Respiration soufflante à la base droite. Le traitement a été abandonné

après 10 jours d'ingestion de 146 R. P. à raison de 0 gr. 75 par jour. Phase d'oscillation thermique de 2° pendant le temps de traitement. Aucune amélioration des signes cliniques. Guérison au trentième jour de maladie.

TRAITEMENT DE LA BRONCHO-PNEUMONIE

La particularité des lésions anatomiques de la broncho-pneumonie, son aspect clinique comportant à la fois un syndrome respiratoire et un syndrome toxi-infectieux, le fait qu'elle apparaît en général comme une complication par infection secondaire d'une maladie infectieuse telle que, rougeole, coqueluche, diphtérie, la difficulté de savoir dans quel sens se fera son évolution, font de la broncho-pneumonie une maladie extrêmement redoutable chez l'enfant. Sa thérapeutique classique consiste en vacino-thérapie polyvalente, oxygénothérapie, enveloppements et révulsions thoraciques, désinfections des voies respiratoires, injections de camphre, d'éther, de strychnine.

La chimiothérapie sulfamidée a été largement expérimentée avec des succès variables.

EVANS et GAISBORG (Lancet 2. 7. 38) ont traité par le 693 40 cas de broncho-pneumonie, ils n'ont enregistré que 2 décès.

J. BOISSERIE-LACROIX rapporte les observations d'une vingtaine de nourrissons âgés de 2 à 18 mois, soignés durant l'hiver 1938-1939 pour broncho-pneumonie post-grippale et note les effets remarquables de 693 employé

en même temps que la thérapeutique classique.

GUÉRET a obtenu un succès thérapeutique par le 693 chez un nourrisson de 6 mois atteint de broncho-pneumonie aiguë d'allure grave.

Nous avons soigné 24 enfants âgés de 5 mois à 14 ans. Nous n'avons pu éviter le décès dans 13 cas. Presque toutes les broncho-pneumonies sur lesquelles nous avons eu à intervenir, étaient des complications pulmonaires post-rougeolique à caractère de haute gravité évoluant, pour un certain nombre d'entre elles, chez des enfants en état physique antérieurement déficient. La médication chimique a été administrée en même temps que l'on poursuivait la médication classique (oxygène thérapeutique, vaccino-thérapie, toni cardiaque).

A. — *Traitement de la broncho-pneumonie par le*
1399 F.

Nous avons observé 7 cas de broncho-pneumonie. Nous n'avons pu éviter 4 décès.

Les cas favorables ont été les suivants :

Enfant de 2 ans. Foyer à la base droite et au sommet gauche. Dyspnée abatement, température évoluant entre 38° et 40°. Le traitement consiste en ingestion de 1 gramme de diacétyl sulfone chaque jour. On a adjoint : inhalation d'oxygène, enveloppements humides, injections d'huile éthéro comprée. La guérison est obtenue au bout de 13 jours. Mais 3 jours après, nouvelle élévation thermique correspondant au réveil du foyer du sommet gauche et nécessitant encore 8 jours de traitement au même taux.

2. — Enfant de 15 mois. Bronchopneumonie post-rougeolique. Foyers aux sommets droit et gauche. Toux quinteuse. On fait 25 Cgs. de Rodilone par jour. La fièvre se maintient durant 7 jours entre 37°8 et 40° puis revient en 3 jours à la normale. Guérison en 10 jours.

3. — M... M... 2 ans. Apparition des complications pulmonaires 3 jours après l'éruption de rougeole. Gros foyer soufflant de la moitié supérieure de l'hémithorax gauche avec souffle et râles bulleux. Enfant abattu, dysméique, toux fréquente. Température à 39°8. On commence le traitement à la dose de 1 gramme par jour mais on n'empêche pas l'apparition au dixième jour d'un nouveau foyer à la base droite, cependant la guérison est obtenue au vingtième jour (cas difficile à juger).

B. — *Traitement de la broncho-pneumonie par le 1.444.*

Nous avons eu à soigner plusieurs enfants d'une colonie de réfugiés espagnols. Au cours d'une épidémie de rougeole compliquée de broncho-pneumonie nous avons eu à enregistrer cinq décès malgré la thérapeutique. Cependant des enfants plus âgés se sont mieux comportés malgré la forme très grave de la maladie. Tels sont les deux cas suivants :

A... V... 13 ans. Vient d'avoir la rougeole avec complication pulmonaire. Agitée, visage et poitrine souverts de sueur. La voix est éteinte. Nombreux râles fins disséminés dans les deux champs pulmonaires. L'enfant reçoit une injection de 2 cc. de 1.444; ce traitement sera poursuivi quotidiennement. Pendant les quatre premiers jours, on ne note aucune amélioration des signes cliniques ni de l'état général, la malade est toujours très agitée. La température quoique descendue d'abord de 39°6 à 38° remonte à 39°.

Au cinquième jour de sa maladie, on trouve de nombreux râles humides éparés à droite et à gauche et des râles sibilants à droite. Puis peu à peu la fièvre baisse, l'état général s'améliore. Guérison au neuvième jour.

2. — F... C... 14 ans. Prostrée, dysnéique, température à 38°8. Souffle au sommet droit et très nombreux râles fins s'entendant à droite et à gauche dans toute l'aire pulmonaire. On fait chaque jour 2 cc. de solution de 1.444 et on adjoint quelques centimètres cubes d'huile éthéro camphrée. Dans les premiers jours, l'enfant est agitée, couverte de sueur.

Au quatrième jour, la température est à 38°, les râles sont plus humides, le souffle du sommet est éteint. Au cinquième jour, température du matin à 37°2, température du soir à 38°. La malade est calme, respire bien les râles ont diminué d'intensité. Par la suite, l'enfant fera une otite double qui guérira rapidement.

C. — *Traitement de la broncho-pneumonie par le*
693 R. P.

Sur 6 malades traités, l'évolution fatale n'a pu être enrayée dans 3 cas : une broncho-pneumonie évoluant en même temps qu'une coqueluche, une broncho-pneumonie primitive, deux bronchites capillaires. Les deux bonnes évolutions dans des cas sévères sont les suivants :

1. — E... S... 1 an. Entrant pour troubles digestifs : six selles par jour. Cyanose, agitation, température au dessus de 40°. On trouve à l'auscultation des râles diffus, très intenses à droite. On commence le traitement au troisième jour de la maladie sous forme d'injections de Dagénan sodé à la dose de 8 cc. par jour d'une solution à 25 %, correspondant à 2 grammes de produit actif. Au cinquième jour du traitement, l'enfant est très mal, aspect asphyxique. L'amélioration débute au neuvième jour. L'agitation a disparu, la respiration est aisée,

chute progressive de la fièvre. On obtient la guérison au onzième jour.

2. — C... M... 21 mois. Foyer broncho-pneumonique du sommet gauche évoluant au cours d'une varicelle. La fièvre dépasse 40°. Nous avons traité l'enfant pendant 5 jours par des injections intra-musculaires de 1 cc. 5 d'une solution de solu Dagénan à 33 % correspondant sensiblement à 0,50 de produit actif. La guérison a été obtenue au cinquième jour du traitement.

D. — *Traitement de la broncho-pneumonie par le*
146 R. P.

Nous avons soigné 4 malades et les résultats sont répartis ainsi :

1. — Décès chez un enfant de 6 mois atteint de coryza diphtérique 1 mois avant sa maladie et resté porteur de bacilles.

2. — Chez un enfant de 1 ans traité au 146 R. P. à raison de 0,25 par jour pendant 16 jours. La guérison a été obtenue au vingtième jour de sa maladie. Le traitement n'a eu aucune influence sur l'évolution d'une otite gauche apparue au cinquième jour du traitement.

3. — E... B... 5 mois. Petit foyer de la base droite, cyanose, ailes du nez battantes, fièvre à 40°4, oscillant par courts crochets. On fait ingérer 0 gr. 50 de médicament. Guérison au sixième jour.

4. — L... 18 mois. Diarrhée, foyer à la base gauche, au sommet gauche et au sommet droit. Température évoluant entre 40° et 41°. On donne 1 gramme par jour de 146 R. P. Guérison au sixième jour du traitement.

TRAITEMENT DE LA PNEUMONIE LOBAIRE FRANCHE AIGUE.

Chez l'enfant la pneumonie franche aiguë a rarement

un caractère de gravité, d'où la difficulté pour conclure à l'efficacité de la thérapeutique.

Si l'on assiste souvent à une amélioration rapide qui paraît être sous la dépendance de la médication, on est bien obligé de constater que de tels faits se produisent spontanément chez l'enfant.

Un autre facteur d'incertitude, vient s'ajouter du fait de l'imprécision devant laquelle on se trouve pour connaître exactement la date du début de l'affection, la maladie évoluant depuis plusieurs jours au moment où l'enfant est admis à l'hôpital. Ainsi nous avons vu des petits malades entrant avec une fièvre à 40°, guérir spontanément en 48 heures, mais ils étaient malades déjà depuis 5 à 6 jours.

Pour juger de l'efficacité des médicaments, on ne prendra pas comme moyen de bien connaître leur action le pourcentage de mortalité, ce qui pourrait être un critérium chez l'adulte; mais le moment plus ou moins rapide, auquel se fait la défervescence.

Cependant il nous a paru dans l'ensemble, que les substances que nous avons expérimentées écourtaient le cycle de la maladie.

A. — *Traitement de la pneumonie par le 1.399 F.*

Dans le cas de 9 malades traités, nous avons noté la défervescence aux moments suivants :

1. — L... D... 3 ans. Défervescence au cinquième jour

de traitement. Posologie 1 gramme par jour. Malade depuis 2 jours, avant le début de toute thérapeutique.

2. — R... D... 5 ans. Gros souffle du sommet gauche. Défervescence au quatrième jour après ingestion de un gramme par jour. Malade depuis 2 jours avant son entrée dans le service.

3. — Roland D... 5 ans. Souffle dans le creux axillaire gauche. Cuti positive. Défervescence au troisième jour. Dose 1 gramme par jour. Malade depuis 3 jours avant le traitement.

4. — M... H... 6 ans. Gros souffle à droite, retentissement de la voix quelques râles fins. Température à 41°, au cinquième jour, on atteint 37° par baisse de 1° par jour. Dose journalière 1 gramme.

5. — R... G... 10 ans. Défervescence au sixième jour. Dose, 1 gramme par jour.

6. — Petite fille de 10 ans. Malade depuis 3 jours. Défervescence obtenue après six jours de traitement à raison de 1 gr. 50 par jour.

7. — Enfant de 11 ans. Malade depuis 2 jours avant son entrée dans le service. Souffle du sommet droit. A reçu 2 grammes par jour. La défervescence s'est faite au sixième jour.

8. — Enfant de 20 mois. Température en plateau à 40° durant 11 jours. Prise quotidienne de 0 gr. 50. Défervescence au douzième jour.

B. — *Traitement de la pneumonie par le 1.444.*

1. — Pneumonie post-rougeolique. J... M... 5 ans. Atteint de rougeole il y a 1 mois. Le début de sa convalescence est régulier sans incident. Au dixième jour la fièvre apparaît à nouveau et la température va se maintenir entre 40° et 41°. On trouve un foyer pneumonique au sommet droit. On a administré 5 injections de 2 cc. de la suspension de 1.444, à raison de 1 injection par jour. On a noté à la troisième injec-

tion une baisse brutale de la température de 40°2 à 37° mais non accompagnée des signes physiques de la défervescence pneumonique. La température reprenait dès le lendemain à 40° mais céda définitivement 3 jours après deux autres injections de 1.444.

2. — Foyer pneumonique au cours de la coqueluche. Enfant de 2 ans entré à l'hôpital pour coqueluche. On trouve le lendemain de son admission un foyer de condensation du sommet gauche avec petits râles fins inspiratoires. Température à 40°. Aspect de l'enfant blafard, ailes du nez battantes, grand abattement. On injecte par jour 2 cc. de solution de 1.444. Au cinquième jour la médication est arrêtée, les signes cliniques ayant disparu, et la température revenue à la normale.

C. — *Traitement de la pneumonie par le 693 R. P.*

Parmi les 5 cas traités nous avons observé les résultats suivants :

1. — J... F... 2 ans. Guérie en 3 jours. Dose 0 gr. 50 par jour.

2. — C... R... 9 mois. Guérie en 3 jours. Dose 0 gr. 50 par jour.

Le début de sa maladie remonte à 48 heures avant son entrée à l'hôpital.

3. — Denise 10 mois. Depuis 24 heures l'enfant a de la diarrhée et vomit. Température à 39°. On ne trouve rien au point de vue digestif mais l'auscultation montre l'existence d'un foyer pneumonique du sommet gauche. La défervescence se fait au troisième jour du traitement. La posologie a été de 1 gr. 50 par jour.

Dans deux autres cas, la défervescence s'étant faite 24 heures après l'admission du malade à l'hôpital l'action de la thérapeutique a été difficile à juger.

D. — *Traitement de la pneumonie par le 146 R. P.*

Nous avons observé les cas suivants :

1. — Enfant de 8 ans examiné au cinquième jour de sa maladie. Défervescence au troisième jour du traitement. Dose 1 gr. 50 par jour.

2. — R... R... deux ans et demi. On commence le traitement à partir de la quarante-huitième heure de sa maladie à raison de 2 grammes par jour. La défervescence est obtenue au cinquième jour.

3. — H... B... 14 mois. Guérison au troisième jour du traitement. Dose 0 gr. 75 par jour. Mais la thérapeutique n'a débuté qu'au quatrième jour de la maladie.

4. — J... Y... 21 mois. Guérison au troisième jour. Dose journalière de 1 gramme. Mais l'enfant n'est examiné qu'au sixième jour de sa maladie.

TRAITEMENT DE LA PLEURÉSIE PURULENTE
A PNEUMOCOQUE

D'après les comptes rendus de divers expérimentateurs, il paraît difficile de se faire une idée exacte de l'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement des pleurésies purulentes de l'enfance, vu les résultats contradictoires qui semblent obtenus.

R. H. MARQUEZY rapporte deux cas de pleurésie purulente à streptocoque chez des nourrissons et guéris par le 1.162 F. en ingestion et injection intra-pleurale. (*Archives Méd. Enf.* Juin 1939).

G. PAISEAU et R. VILLEY mentionnent deux essais portant sur le 693 chez des malades de 3 ans et demi et 8

ans et demi atteints de pleurésie purulente à pneumocoque avec seulement obtention de modifications de certains éléments du tableau clinique. (Archives Méd. Enf. 6/39).

J. BOISSERIE-LACROIX a obtenu un succès chez un enfant de 6 mois atteint de pleurésie purulente à pneumocoque traité par le 40 R. P. et deux échecs dans des pleurésies purulentes à staphylocoque malgré l'emploi du 693 dans un cas et administration dans l'autre de rubiazol intra-pleural et d'anatoxine staphylococcique.

M. TIXIER et ECK, WEILL HALLÉE et Mademoiselle LAUTMANN ont eu des succès dans le traitement de pleurésies purulentes à streptocoque.

GUÉRET dans sa thèse de 1939 portant sur le traitement des pneumococcies par la sulfamido pyridine n'obtient pas de guérison chez 3 malades dont un enfant de 11 ans.

Personnellement si nous avons remarqué chez l'adulte une évolution écourtée de la maladie après pleurotomie, en traitant des malades par le 693 R. P., dans 2 cas de pleurésie purulente à pneumocoque et dans un cas de pleurésie purulente à pneumobacille de FRIEDLANDER, nous noterons chez l'enfant 2 insuccès dans l'emploi du dérivé sulfamido pyridiné et l'amélioration des signes généraux et fonctionnels par administration 1.444.

A. — *Essai de traitement de la pleurésie purulente à pneumocoque par le 1.444.*

M... B... 9 ans. Pleurésie purulente à pneumocoque.

Pleurotomie et irrigation au Dakin. Au dixième jour après l'intervention, elle entre dans une période de fièvre à grandes oscillations de 40° à 38°, crises de suffocations. Etat général précaire, ventre ballonné, œdème de la région dorsale. Signes d'infection aiguë qui s'atténuent au cours du traitement qui a consisté en 6 injections de 2 cc. de solution de 1.444 par jour, une injection de 3 cc. puis 6 injections de 4 cc. par jour. Malgré la grosse suppuration pleurale l'évolution de la maladie généralement longue a été raccourcie.

B. — *Essai de traitement de la pleurésie purulente à pneumocoque par le 693.*

1. — A... R... 18 mois. Hospitalisé pour pleurésie purulente mais traité depuis 1 mois pour pneumonie. Température 38°8. Pouls à 150. Dyspnée marquée. Matité en arrière à gauche, nombreux râles à droite. La ponction exploratrice ramène un liquide trouble, qui est examiné bactériologiquement. Présence exclusive de colonies de pneumocoque, la recherche du B. K. est négative.

L'enfant a ingéré 3 grammes de sulfamidopyridine raison de 1 gramme par jour avant la pleurotomie, puis 1 gramme durant 19 jours. A partir du quatorzième jour de traitement, on adjoignait 1 gramme de dérivé soluble intra-pleural. Nous n'avons apporté aucune amélioration à l'état du petit malade. Dans le pus pleural se sont développés des germes nouveaux tels que entérocoque et colibacille.

2. — E... B... 5 ans atteint de pneumonie du côté droit. Au huitième jour pas de défervescence. Température à 40°8. Matité droite silence respiratoire et léger souffle au sommet. La ponction ramène 120 cc. de pus grisâtre bien lié, contenant des colonies de pneumocoque. Un essai de traitement médical au sulfamido pyridine est tenté. Dose 3 grammes par jour pendant 4 jours. Bonne tolérance. On observe un abaissement thermique à 38° mais pas d'amélioration fonctionnelle. La dose est ramenée à

2 grammes par jour pendant 3 jours. La température évolue entre 37°6 et 38°. La posologie descend à 1 gramme par jour, mais le traitement est suspendu à la suite d'une éruption débutant sur les jambes et couvrant bientôt tout le corps de l'enfant. Après cessation de la médication la température remonte à 39°. On ne peut éviter une pleurotomie.

TRAITEMENT DES ANGINES

ET DES LARYNGITES CROUPALES A PNEUMOCOQUE

Nous avons rencontré maintes fois durant notre séjour dans le service, des enfants porteurs de fausses membranes, et à première vue on aurait pu croire à de la diphtérie. Mais l'examen bactériologique du prélèvement pharyngé montrait l'absence de bacilles diphtériques après examen direct et après culture, mais révélait au contraire la présence de colonies de pneumocoque.

Dans d'autres cas, l'infection du cavum par le pneumocoque ne se borne pas à la simple angine mais peut aller jusqu'à la forme croupale simulant tous les symptômes du croup diphtérique et nécessitant l'intervention par tubage.

Chaque fois que nous avons pu le faire nous n'avons pas manqué d'appliquer à ces petits malades la thérapeutique par les corps sulfamidés, ou leurs dérivés. Voici les résultats obtenus :

A. — Corps 1.399 F. : Croup à pneumocoque :

Enfant de 15 mois pris brusquement de gêne respiratoire avec cyanose. Gorge rouge. Pas de fausses membra-

nés. Pneumocoque à l'examen bactériologique. Le tirage s'accroissant, l'enfant est tubé, et on lui fait prendre 0 gr. 25 de 1.399 F par jour. La température descend de 39° à 37°2 en 3 jours. Respiration aisée au bout de ce temps. Mais l'asphyxie revient après le detubage ce qui nécessite une nouvelle mise en place du tube. Malgré le bon état de l'enfant, il y aura encore deux autres incidents de détubage probablement consécutifs à un état spasmodique.

B. — Corps 1.444. *Croup à pneumocoque*.

B... P... 8 mois. La maladie a débuté 24 heures avant son arrivée à l'hôpital par une gêne respiratoire. Il aurait reçu aussi 2 injections de sérum antidiphtérique. Enfant pâle, tirage et surtout cornage. La gorge est rouge, sans fausse membrane, température à 39° 6. Le lendemain le tirage s'accroît, la cyanose apparaît l'enfant est tubé. Tubage difficile. Température à 39°6, 48 heures après son admission, on a confirmation de la présence de colonies de pneumocoque dans le prélèvement pharyngé. Existence d'un petit foyer de condensation au sommet gauche avec souffle léger et râles fins.

On injecte 1 cc. de solution de 1.444 chaque jour.

L'état s'améliore rapidement. A la cinquième injection la température est à 37°4. Le foyer du sommet a disparu l'enfant respire aisément et détubé.

C. — Corps 693. *Angine à pneumocoque*.

A... 6 ans. Présente des accès de suffocation mais on ne pratique pas de tubage. Température 40°. Guérison en 4 jours on a donné 1 gramme de sulfamido pyridine par jour.

C. — Corps 146. *Angine à pneumocoque*.

R... 3 ans, entre dans le service pour accès de suffocation. Gorge rouge, fausse membrane tapissant l'amygdale

gauche. Petit ganglion sous-maxillaire gauche. Fièvre à 38°4. L'enfant prend 3 grammes de 146 R. P. pendant les premières 48 heures puis 2 grammes. Guérison en 3 jours.

TRAITEMENT DE L'OTITE SUPPURÉE MOYENNE

L'otite est un chapitre de la pathologie infantile qui peut bénéficier de la chimiothérapie sulfamidée. Si l'expérimentation dans les cas d'otite morbillieuses n'a pas permis à M. R. A. MARQUEZY de mettre en évidence les bienfaits de la chimiothérapie, nous signalerons les 4 cas suivis de guérison, chez des enfants de 3, 6, 8 et 12 ans, observés par BRASSEUR et exposés dans sa thèse.

MOREAU, JUNCA, GOT, DUPIN, CANTORNÉ, CLARAC et MAUPETIT paraissent avoir eu de bons résultats dans le traitement systématique des otites par la chimiothérapie. (Archives Méd. Enf. 6/39).

Sur neuf cas traités nous avons obtenu 6 guérisons entre le cinquième et le huitième jour.

A. — *Traitement de l'otite suppurée moyenne par le 693 R. P.*

1. — Enfant de 2 ans malade depuis six jours présentant des signes pulmonaires diffus avec tendance à la cyanose. Porteur d'un coryza muco-purulent, de blepharo-conjonctivite. L'auscultation précise l'existence de nombreux râles de bronchite en avant et en arrière et intéressant le poumon gauche. Température 40°. On donne un gramme de Dagénan par jour. En 48 heures la fièvre tombe à 37°6; à ce moment apparaît un écoulement de l'oreille

gauche. La médication est poursuivie et l'écoulement est tari en 5 jours.

2. — Enfant de 15 mois venu en traitement pour brûlures du bras gauche et de la cuisse gauche. Il est soigné depuis un mois. Depuis 3 jours : abondantes pyodermites du visage, écoulement purulent du nez et de l'oreille gauche. L'examen bactériologique de l'écoulement révèle la présence de nombreuses colonies de pneumocoque et de staphylocoque. Le traitement a consisté en ingestions de 1 gr. 50 de sulfamido pyridine réparties en 6 doses journalières et injections intra-musculaires de 1 gr. 50 du dérivé soluble.

Au troisième jour de traitement, le visage est nettoyé de ses pustules de pyodermite. Les prises buccales sont suspendues vu l'amélioration et l'apparition d'incidents d'intolérance se manifestant par de nombreux vomissements. On poursuit le traitement par injections. L'écoulement cesse au septième jour.

B. — *Traitement de l'otite suppurée moyenne par le*
146 R. P.

Sur sept cas traités nous avons rencontré 3 échecs; l'un chez un enfant de 6 ans ayant une otite à la suite d'une varicelle et chez lequel nous n'avons obtenu aucune amélioration malgré l'administration de 3 grammes par jour; l'autre chez un enfant de 4 mois ayant eu la diphtérie et resté porteur de bacilles, l'écoulement de l'oreille droite s'est maintenu malgré 10 jours de thérapeutique à la dose de 0 gr. 50 par jour; enfin chez un enfant de 18 mois qui a ingéré 1 gr. 50 par jour.

Les résultats positifs furent les suivants :

1. — J... C... 18 mois. Pneumonie il y a cinq semaines. A son entrée à l'hôpital la fièvre oscille entre 38° et 39°.

Respiration soufflante dans tout le champ pulmonaire avec deux foyers de gros râles dans l'aisselle droite et la base droite. L'enfant est mis au 146 R. P. à la dose de 1 gr. 50 par jour. Au troisième jour apparaît un écoulement de l'oreille gauche. Température 40°. Guérison définitive en 5 jours.

S... 18 mois. Écoulement de l'oreille droite qui dure depuis un mois. A l'examen on décèle la présence d'un petit foyer de bronchite à la base gauche. Température 38°. Traitement par voie buccale à la dose de 1 gr. 50 par jour prise en 3 fractions de 0 gr. 50. Guérison au huitième jour.

3. — L... B... 18 mois. Otite suppurée de l'oreille gauche, apparue 24 heures après son entrée dans le service. Petit foyer de râles fins à la base gauche. Température 38°9. Guérison en 5 jours. Dose journalière 1 gr. 50.

4. — P... G... 2 ans. Soigné pour brûlures intéressant la région mammaire gauche. Quoique la cicatrisation de sa plaie se poursuive dans des conditions normales, cet enfant entre dans une période fébrile à grandes oscillations allant de 37° à 40°5. L'apparition d'une suppuration de son oreille gauche explique cette poussée fébrile. Guérison en 7 jours; on a donné 2 grammes par jour.

MÉNINGITES A PNEUMOCOQUE

De pronostic décourageant puisque GRAY indique en 1935 une mortalité de 97 % et KOLMER de presque 100 %; la méningite à pneumocoque bénéficie-t-elle des progrès apportés dans la thérapeutique des pneumococcies?

En Angleterre, REIDE, ROBERSON, CUNNINGHAM ont obtenu des guérisons rapides.

En France, C. HUBERT, puis TIXIER, ECK et GROSSIORD ont publié cette année 2 cas de guérison.

Trois autres cas ont été publiés dans la Revue Médicale de Nancy du 15 février 1939, dans les comptes-rendus de la Société de Laryngologie du 20 février 1939, par MM. MOULONGUET et J. LEMOYNE et dans le Bulletin de la Société de Médecine Militaire française du 9 mars 1939.

GUÉRET décrit dans sa thèse une observation consacrée à une malade traitée par le 693 sans succès.

A la Société Médicale des Hôpitaux le 9 février 1939, J. DEREUX rapporte l'observation d'un enfant de 4 ans, atteint de méningite à pneumocoque et guéri par la para-aminobenzène sulfamide.

MAUPETIT a observé chez l'enfant 2 cas de méningite à pneumocoque suivie de décès, malgré la mise en œuvre de la thérapeutique sulfamidée.

J. BOISSERIE-LACROIX a traité sans succès par le 40 R. P. un enfant de 3 ans.

Nous avons eu l'occasion d'observer chez l'adulte 2 cas de méningite à pneumocoque, l'une primitive et une autre secondaire d'origine otogène et chez l'enfant 1 cas de méningite à pneumocoque primitive. Dans ces 3 cas nous n'avons enregistré que des insuccès.

Voici l'observation chez l'enfant :

Enfant de 7 ans, malade depuis 24 heures, arrive à l'hôpital en présentant l'aspect d'un état méningé caractéristique. Contractures, dos cambré, Kernig. Ventre sou-

ple et plat. Réflexes conservés. Température à 38°4. Pouls à 140, respiration rapide, grosse agitation ptosis de la paupière droite avec paralysie du moteur oculaire commun. Mydriase pupillaire. Etat psychique : lucidité en partie conservée.

Ponction lombaire : liquide louche, importante réaction cellulaire, pneumocoque.

On commence le traitement à la sulfamidopyridine 3 grammes par jour pris en fraction de 0 gr. 30 toutes les deux heures. Cette dose est portée à 4 grammes le lendemain. Etat stationnaire pendant 48 heures puis apparition d'une paralysie faciale gauche.

Ponction lombaire : liquide très louche avec nombreux leucocytes polynucléaires, rares mononucléaires, nombreux diplocoques gram positif certains d'entre eux intracellulaires. Pneumocoque.

On fait 6 cc. de solu Dagénan intra-rachidien le reste de la dose est pris par voie buccale. Accentuation des signes de contracture, cyanose du visage, agitation extrême, décès dans la nuit.

MÉNINGITE A PSEUDO MÉNINGOCOQUE

Dans le service, notre Maître, Monsieur le Professeur CHEVREL a obtenu la guérison très rapide d'une méningite à micrococcus catarrhalis.

Il s'agissait d'un enfant de 4 ans atteint depuis 3 jours de troubles digestifs et entrant à l'hôpital dans un état de demi coma. L'enfant était agité de convulsions cloniques des membres inférieurs. Il présentait du strabisme convergent, Kaernig peu marqué, Babinsky à droite. Température au-dessus de 39°. La ponction lombaire a donné issue à un liquide purulent où l'on a isolé du micrococcus catarrhalis.

Le traitement à la para-aminobenzène sulfamido pyridine à la dose de 3 grammes par jour a été aussitôt institué et la guérison obtenue au cinquième jour.

TRAITEMENT DE LA COLIBACILLOSE

CANTORNÉ, DUPIN mentionnent dans les Archives de Médecine des enfants de Juin 1939, plusieurs succès obtenus dans les colibacilloses du nourrisson, par les sulfamides.

Par contre dans la même publication on remarque le peu de résultat notés par J. BOISSERIE-LACROIX chez un enfant de 8 mois et une fillette de 2 ans.

BRASSEUR a guéri un enfant de 14 ans par le 1.162 F en 10 jours mais l'état général est resté mauvais.

Nous avons obtenu, la guérison clinique et bactériologique d'une poussée évolutive au cours d'une pyélonéphrite chronique à colibacille chez une petite fille de 21 mois.

M... L... 21 mois, pesant 6 kilos 500, fièvre oscillant de 37° à 39°. L'examen des urines montre la présence de nombreux polynucléaires et de nombreux bacilles mobiles présentant les caractères du colibacille. La recherche du B. *K.* a été négative.

Pendant 9 jours on fait prendre à l'enfant 1 gramme du dérivé méthylthiazol sulfamide (146 R. P.). La fièvre a commencé à baisser au septième jour. 48 heures après la cessation du traitement une analyse bactériologique des urines a montré leur stérilité ainsi que l'absence de leucocyte et lymphocyte.

INCIDENTS NOTÉS AU COURS DE NOTRE EXPÉRIMENTATION
EN PÉDIATRIE

Quelques incidents imputables au traitement chimique bien qu'ils n'aient rien de spécial à l'enfant ont été remarqués et étudiées par divers expérimentateurs mais leur fréquence reste difficile à préciser, elle reste fonction du médicament choisi, des doses employées et surtout nous semble-t-il des susceptibilités individuelles.

JUNKA a remarqué après l'usage du 1.162 F un état de paleur manifeste chez une enfant de 11 ans, un ictère chez une fillette de 2 ans (Archives 6/39).

MAUPETIT n'a pas eu d'accident chez l'enfant. (Archives 6/39).

MICHEL, PELLERAG et LUGAND signalent un cas d'ictère avec perturbation sanguine au cours de la thérapeutique par le 693 chez une fillette atteinte de vulvite gonococcique. (Réunion Dermat., Lyon 16 décembre 1938).

Des cas d'éruption apparaissant dans un délai de 5 à 17 jours sont signalés par des auteurs américains. (Am. J. Off. Dis. of. Children décembre 1938).

G. PAISEAU et R. VILLEY imputent au défaut de surveillance hors du milieu hospitalier, trois incidents qu'ils ont enregistrés anémie s'accompagnant d'un syndrome hémorragique, (1.162 F.), hémorragie viscérale (Sulfamido chrysoïdine), syndrome agranulocytaire (para — amino — benzène — sulfamide).

Sur les 80 malades que nous avons soignés, nous noterons les incidents suivants se rapportant seulement lors de l'emploi de l' α (p. aminobenzène sulfamido) pyridine.

1. — Eruption au neuvième jour chez un enfant de 12 ans ayant absorbé 4 grammes de médicament pendant 3 jours et 3 grammes durant 3 jours.

2. — Eruption au huitième jour chez un enfant de 5 ans traité pour broncho-pneumonie et ayant ingéré 3 grammes pendant 3 jours puis 2 grammes pendant le même temps.

3. — Vomissements chez un enfant de 6 ans soigné pour bronchite apparus au troisième jour du traitement à raison de 2 grammes par jour.

4. — Chez un enfant de 5 ans, soigné pour pleurésie purulente, pyodermite et écoulement purulent nasal : vomissements débutant dès le deuxième jour du traitement consistant en absorption de 1 gr. 50 par jour et injections de 1 gr. 50 du dérivé soluble.

Nous notons donc un pourcentage relativement faible d'incidents bénins qui ne peuvent faire obstacle à la mise en pratique du traitement en général très bien supporté par le jeune enfant.

CONTRE-INDICATIONS

La plupart des auteurs signalent comme contre-indications, le mauvais état de fonctionnement du foie, des reins et des maladies du sang.

Pour TREISSAC (Archives 6/39) le mauvais fonctionnement rénal n'est pas une contre-indication.

Cependant nous ferons remarquer qu'ayant fait une tentative de traitement de pleurésie purulente à pneumocoque chez un enfant de 8 ans qui avait eu 3 mois avant une néphrite hématurique, nous avons observé une décharge d'albumine 24 heures après l'ingestion de 2 grammes de sulfamido pyridine. On s'était assuré de l'absence d'albumine dans les urines avant d'entreprendre le traitement.

POSOLOGIE — MODE D'ADMINISTRATION

Comme il est actuellement prouvé que le jeune enfant supporte très bien la chimiothérapie, doit-on absolument respecter les règles rigides qui avaient été formulées au début de l'application de cette thérapeutique et notamment doit-on absolument tenir compte du rapport qui existerait entre la posologie à prescrire et le poids de l'enfant?

Nous ne le pensons pas, vu la variabilité de poids observée chez des enfants de même âge et la dose quelquefois insuffisante que l'on serait ainsi conduit à formuler.

Si nous avons pratiqué par exemple, la posologie de 10 centigrammes par kilo qui a été souvent citée, nous n'aurions donnée chez des enfants de même âge que 58 centigrammes pour 5 kilo 800 ou 46 centigrammes pour 4 kilo 600 alors que nous avons donné 1 gramme très bien supporté.

Nous pensons que la détermination des doses à administrer relève avant tout de cas d'espèce basés sur l'âge, le poids, la nature de la maladie, la gravité de l'affection que l'on a traiter, l'aspect clinique de l'enfant, la possi-

bilité de cyanose avant tout traitement. D'une façon générale nous pensons qu'en dessous de 5 ans, les doses allant de 0 gr. 5 à 2 grammes par jour peuvent suffire et au-dessus de 5 à 7 ans, on peut atteindre 3 grammes par jour dose qui semble être le seuil d'action chez l'adulte.

On aura intérêt à diviser le plus possible la quantité prescrite et la répartir en fractions à prendre toutes les heures ou toutes les 2 heures.

Beaucoup de produits proposés à l'attention du médecin se présentent à la fois sous forme de comprimés et sous forme injectable. Si l'enfant de 6 à 7 ans, ingère facilement les comprimés, on ne peut pas toujours en dire autant chez le tout jeune enfant et le nourrisson. Nous nous sommes quelquefois heurtés à de réelles difficultés pour les faire absorber, vu l'état d'anoxerie de ces jeunes malades, la difficulté pour les alimenter, la répugnance qu'ils montrent à absorber des poudres qu'ils essaient de rejeter. Aussi quand nous avons eu à notre disposition des solutions injectables, nous en avons largement usées en injections intra-musculaire profondes et sans remarquer d'incident dans l'emploi de cette voie d'administration.

La durée de la médication sera poursuivie 48 à 72 heures après le retour de la température à la normale et l'amélioration des signes cliniques.

Quand on utilise des doses fortes d'emblée, on a intérêt à ne les maintenir que 3 à 4 jours, puis donner des

doses régulièrement décroissantes, par exemple : 3 grammes durant 3 jours, puis 2 grammes pendant 3 jours, et 1 gramme pendant une nouvelle période de 3 jours.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons contribué par nos essais cliniques à montrer la valeur thérapeutique de médicaments appartenant à une certaine classe de corps organiques soufrés et de leurs dérivés. Nous avons souligné l'intérêt médical de cette chimiothérapie.

II. — Dans les affections de l'enfance dont nous avons eu à nous occuper, pneumopathies, pneumonie, rhinopharyngite, lésions non tuberculeuse de l'arbre bronchique, croup à pneumocoque, otite nous avons obtenu de bons résultats dans l'ensemble.

La broncho-pneumonnie reste chez l'enfant une maladie redoutable, mais qui peut bénéficier de la thérapeutique sulfamidée ou de ses dérivés.

Une pleurésie purulente traitée par le 1.444 R. P. a été améliorée. Dans deux autres cas traités par le 693 R. P. l'évolution n'a pas été influencée.

Une méningite primitive à pneumocoque n'a reçu aucun bénéfice du traitement.

Dans une méningite à pseudo méningocoque mon Maître, Monsieur le Professeur CHEVREL a obtenu une guérison rapide.

III. — Parmi les corps étudiés nous notons au point de vue de son activité, les effets marqués de l' α (para-aminibenzène sulfamido) pyridine.

IV. — Les incidents notés sont rares par rapport au nombre de maladies traitées.

Nous avons remarqué de rares cas de cyanose, d'éruption cutanée; les vomissements ou état nauséux, ont été peu fréquents.

Les contre-indications formelles se posent dans le cas de maladies du sang et du rein.

Nous avons noté un certain état dépressif résultant de l'emploi du 1.444 R. P.

V. — L'établissement de la posologie doit tenir compte moins du poids de l'enfant que de son aspect et de son état général. Dans ces conditions il nous paraît difficile d'être formel quant aux quantités à prescrire. Cependant, on peut dire d'une façon générale que au-dessous de 5 ans on peut se contenter de doses échelonnées de 1 à 2 grammes par jour; au-dessus de 5 ans on peut facilement atteindre le seuil d'action chez l'adulte c'est-à-dire 3 grammes par jour. Les comprimés sont souvent difficile à fair ingérer à l'enfant. Dans ce cas on aura

volontiers recours à l'injection intra-musculaire et on peut dans la même injection adjoindre un autre médicament soluble ou liquide tel que : l'éther, huile camphrée, sels de stychnine.

Vu

Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu

Le Président de la Thèse :
LEREBoullet

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- BIOLOGIE MÉDICALE. — Volume XXVII. Supplément 1937.
- BOISSEDET DESBOIS, GAILLOT MAYER (C.-R.). — *Soc. Biol.* 1936. 121 p. 1082.
- FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI, BOVET. — *Ac. Méd.* 5 octobre 1937. 118, p. 210.
- R. L. MAYER (C.-R.). — *Ac Méd.* 1937. T. 205, p. 181.
- WHITBY. — *The Lancet*, 28 mai 1938.
- FLEMING. — *The Lancet*, 9 juillet 1938.
- WIEN (R.). — *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology* (1938).
- EVANS et GAISFORD. — *The Lancet*, 2 juillet 1938.
- LEVADITI, WAISMANN et KRASSNOFF. — *Bul. Ac. Méd.* 24 mai 1938.
- BABONNEIX (L.). — Les sulfamides en médecine infantile. (*Gazette des Hôpitaux*, 29 avril 1939, n° 34, p. 585).
- BOISSERIE-LACROIX (J.). — La thérapeutique par les sulfamides chez l'enfant : point de vue de quelques pédiatres Bordealsi, Médecine Chirurgiens, spé-

cialistes. (*Ar. de Méd. des Enfants*. Juin 1939, n° 6, p. 351).

BRASSEUR (J.-E.-H.). — Contribution à l'étude du para — amino — phényl sulfamide (1.162 F.) en thérapeutique infantile. (*Thèse de Paris* 1938).

CAREY Jr (B.-W.). — Sulfanilamide therapy. Résultats et infants and Children's hospitals (Boston) (*N. Y. State I. M.* 38 : 1531-1536, 15 décembre 1938).

Mlle LADET. — De l'emploi des produits sulfamidés au cours des infections de l'enfance. (*Le Bulletin Médical*, 28 janvier 1939, n° 4, p. 61).

PAISSEAU (G.), VILLEY (R.). — A propos de l'emploi chez l'enfant des dérivés sulfamidés. (*Ar. Méd. Enf.* Juin 1939, n° 6, p. 343).

Madame BODIN-CHEVREL, CHEVREL (M.) et GUILLARD. — (*Bulletin soc. Méd. des Hôpitaux C. R.* 20 octobre 1939).

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV.
